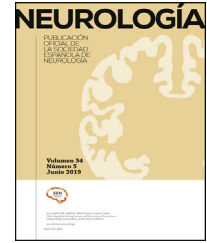




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Melatonina en los trastornos de sueño



J.J. Poza^{a,*}, M. Pujol^b, J.J. Ortega-Albás^c y O. Romero^d,
en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES)

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián, España

^b Unidad Multidisciplinar de Sueño, Hospital Universitario de Santa María, Lleida, España

^c Unidad de Sueño, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^d Unidad Multidisciplinar de Sueño, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 18 de abril de 2018; aceptado el 18 de agosto de 2018

Accesible en línea el 19 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Melatonina;
Ritmo circadiano;
Insomnio primario;
Insomnio comórbido;
Trastorno de fase de sueño

Resumen La melatonina es la principal hormona implicada en la regulación de la oscilación entre sueño y vigilia. Es fácilmente sintetizable y administrable por vía oral, lo que ha propiciado el interés para usarla en el tratamiento de una de las patologías humanas más prevalentes, el insomnio. Además, el hecho de que su producción se reduzca con la edad, en una relación inversamente proporcional a la frecuencia de mala calidad de sueño, ha reforzado la idea de que su déficit es, al menos en parte, responsable de estos trastornos. En esta línea de pensamiento, remontar el déficit que se va instaurando a medida que transcurre la vida sería un modo natural de restaurar la integridad del sueño, que se va perdiendo con la edad. Sin embargo, a pesar del innegable atractivo teórico de esta aproximación al problema del insomnio, la evidencia científica que sustenta el posible beneficio de esta terapia sustitutiva es escasa. Ni siquiera están bien definidos los rangos de dosis a los que administrarla o la formulación farmacológica más adecuada. En la presente revisión se repasa la fisiología de la melatonina, se revisan las características farmacológicas de su administración exógena y se analizan los datos existentes sobre su utilidad clínica.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jpozaa@gmail.com, juanjose.pozaaldea@osakidetza.net (J.J. Poza)

KEYWORDS

Melatonin;
Circadian rhythm;
Primary insomnia;
Comorbid insomnia;
Circadian rhythm
sleep disorders

Melatonin in sleep disorders

Abstract Melatonin is the main hormone involved in the control of the sleep-wake cycle. It is easily synthesizable and can be administered orally, which has led to interest in its use as a treatment for insomnia. Moreover, as production of the hormone decreases with age, in inverse correlation with the frequency of poor sleep quality, it has been suggested that melatonin deficit is at least partly responsible for sleep disorders. Treating this age-related deficit would therefore appear to be a natural way of restoring sleep quality, which is lost as patients age. However, despite the undeniable theoretical appeal of this approach to insomnia, little scientific evidence is available that supports any benefit of this substitutive therapy. Furthermore, the most suitable dose ranges and pharmaceutical preparations for melatonin administration are yet to be clearly defined. This review addresses the physiology of melatonin, the different pharmaceutical preparations, and data on its clinical usefulness.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fisiología de la melatonina**Vías de síntesis y su regulación**

La melatonina (N-acetyl-5 methoxy-tryptamina) es un compuesto indólico. Hasta mediados de los setenta se consideraba una hormona exclusiva de la glándula pineal. Actualmente se sabe que se sintetiza en diversos órganos extrapineales y no endocrinos como la retina, la glándula harderiana (complementaria del lacrimal), la médula ósea, la piel, las células del tracto gastrointestinal productoras de serotonina, el cerebelo y el sistema inmunitario¹. Por tanto, la melatonina no es una hormona en el sentido clásico, ya que se sintetiza en diferentes órganos y su efecto no tiene un órgano diana específico.

La síntesis y la secreción de melatonina están reguladas por el núcleo supraquiasmático (NSQ). A su vez, ella modula el NSQ y los relojes periféricos, repartidos por todo el cuerpo, lo cual hace que sea un marcador de los ritmos circadianos.

Para la síntesis de melatonina, las células de la pineal cogen triptófano de la sangre y, a través de un proceso de hidroxilación y descarboxilación, lo convierten en serotonina. Esta, posteriormente, se convierte en N-acetilserotonina por acción de la N-acetiltransferasa, que después es metilada, en una reacción catalizada por la enzima hidroxilindol-O-metiltransferasa, para dar lugar a la melatonina (fig. 1).

Las concentraciones de melatonina derivadas de la glándula pineal no sobrepasan 1 µmol/l, mientras que las derivadas de otros órganos oscilan entre 0,7 y 30 µmol/l, según el tejido.

Una vez sintetizada, la melatonina se libera a la sangre y se distribuye por todos los fluidos corporales, accediendo a la saliva, a la orina, a los folículos preovulatorios, al semen, al líquido amniótico y a la leche materna. Se metaboliza muy deprisa, fundamentalmente en el hígado, y sus metabolitos se eliminan por la orina. Su principal metabolito es la 6-sulfatoximelatonina, que puede encontrarse en sangre y en orina. En el cerebro la melatonina es oxidada a

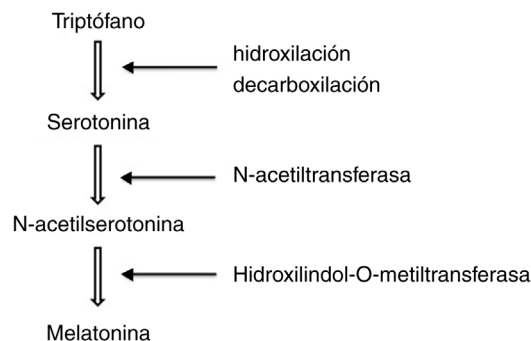


Figura 1 Síntesis de la melatonina a partir del triptófano.

N1-acetil-N2-formil-5-metoxitriptamina, la cual es desmetilada a N1-acetil-5-metoxikinuramina y eliminada por la orina.

Cambios en la producción de melatonina

La cantidad de melatonina no es constante a lo largo de la vida. En humanos, la producción se inicia a los 3 o 4 meses de edad. Sus niveles se van incrementando a lo largo de la infancia, hasta alcanzar el máximo entre los 8 y los 10 años. Con la pubertad la síntesis se reduce de forma brusca. Pasados los 40-45 años disminuye paulatinamente, y en mayores de 70 años los niveles no superan el 10% de los prepuberales².

En individuos sanos la síntesis de melatonina se inicia al oscurecer, entre las 20 y las 22 h. Alcanza el máximo entre medianoche y las 2-3 h de la madrugada, sin relación con la fase de sueño. A partir de esta hora decrece paulatinamente, siendo mínima durante el día. El pico máximo coincide con el valor mínimo de la temperatura corporal. Durante la noche la concentración plasmática máxima de melatonina oscila entre 100 y 200 pg/ml, y la mínima durante el día se sitúa entre 10 y 30 pg/ml.

La luz es el principal factor que regula la secreción de melatonina. El efecto sincronizador con la luz empieza en

el estadio fetal, por la oscilación en los niveles de la melatonina materna. El efecto de la luz depende de la hora del día en la que se haga la exposición, de la intensidad, de la duración y también de la longitud de onda. El espectro de luz es especialmente importante, pues las células ganglionares de la retina contienen melanopsina, la cual es un fotorreceptor sensible a la luz azul. La melanopsina es fundamental para el correcto funcionamiento del ritmo circadiano.

Una exposición a la luz artificial, entre medianoche y las cuatro de la madrugada, causa una completa inhibición de la secreción de melatonina durante todo el tiempo que dura. Una exposición a la luz por la mañana causa un avance de fase, lo que significa que el pico de secreción de melatonina ocurrirá antes. Cuando la exposición tiene lugar por la tarde, la fase se retrasa. Existe, por tanto, una curva de respuesta de fase al efecto de la luz, que puede ser usada para tratar problemas de desincronización del ritmo circadiano.

Regulación del ritmo circadiano

El ritmo circadiano es un ritmo biológico que tiene una duración aproximada de 25 h. Este tipo de ritmo lo tienen la temperatura, la alimentación, la actividad motora y el sueño. Su origen es endógeno y tiene mecanismos para sincronizarse con los ciclos ambientales. El sincronizador principal es el ciclo de luz y oscuridad. Existen otros sincronizadores menores, como el horario de alimentación, el ejercicio regular, los horarios de sueño y los contactos sociales periódicos.

La estructura básica del sistema circadiano consta de 3 componentes: el marcapasos y los osciladores circadianos, las vías de entrada y las vías de salida.

La estructura que actúa como marcapasos central es el NSQ, que coordina todos los ritmos circadianos. El NSQ está situado a ambos lados del III ventrículo y por detrás del quiasma óptico. Está formado por neuronas que principalmente sintetizan GABA, pero también péptido intestinal vasoactivo (PIV), péptido liberador de gastrina y el neuropéptido arginina-vasopresina³.

Los relojes periféricos funcionan igual que el NSQ y están repartidos en diferentes órganos y tejidos: córtex cerebral, hígado, riñón, corazón, piel y retina. Estos relojes actúan de forma autónoma, pero para mantener su ritmo necesitan estar en contacto con el NSQ.

La ritmicidad de las neuronas del NSQ y de los relojes periféricos depende de los denominados genes reloj: Clock, Bmal1, Per1, Per2, Per3, Cry1 y Cry2⁴.

Las vías de entrada del sistema circadiano son tres, y envían información al NSQ. La vía principal es el tracto retinohipotalámico, formado por axones de una subpoblación de células ganglionares de la retina que no intervienen en la formación de imágenes y que contienen un pigmento llamado melanopsina (fig. 2). Los neurotransmisores liberados en este tracto son el glutamato y el polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP)⁵.

La segunda vía llega de forma indirecta, desde la retina al tálamo y de aquí al NSQ, por el tracto geniculohipotalámico. Los neurotransmisores en esta vía son el GABA y el neuropéptido Y⁶.

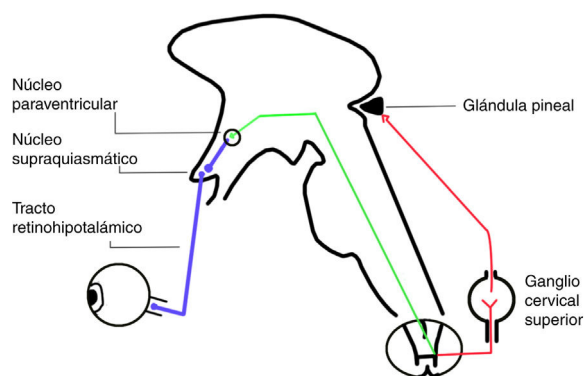


Figura 2 Vía de regulación de la glándula pineal por estímulos luminosos.

La tercera aferencia al NSQ llega desde los núcleos del rafe medio y del rafe dorsal del mesencéfalo. El neurotransmisor utilizado es la serotonina⁷.

Las vías de salida desde el NSQ se dirigen a regiones hipotalámicas, área preóptica, cerebro anterior y tálamo. Los principales neurotransmisores son GABA, PIV y el neuropéptido arginina-vasopresina⁸. También hay conexiones directas con células neuroendocrinas, como las neuronas productoras de la hormona liberadora de gonadotropina, modulando de esta manera el ciclo reproductivo. El sistema circadiano controla la secreción de hormonas sexuales, las cuales, a su vez, ejercen un control retrógrado sobre el NSQ.

Una de las proyecciones de salida mejor conocidas es la vía multisináptica que llega a la glándula pineal, responsable de la síntesis de melatonina. Su síntesis tiene una doble regulación: la estimulación noradrenérgica del NSQ y la acción directa inhibitoria de la luz.

El NSQ envía algunas conexiones al núcleo paraventricular del hipotálamo. Las fibras simpáticas de dicho núcleo proyectan hacia la médula espinal, desde donde, tras pasar por el ganglio cervical superior, alcanzan la glándula pineal (fig. 2). En sus terminaciones se libera noradrenalina, que interacciona con los receptores beta-adrenérgicos de la membrana del pinealocito, desencadenando una cascada intracelular que aumenta la actividad de la enzima arilalquilamina-N-acetiltransferasa, indispensable para la síntesis de melatonina⁹.

La melatonina presenta un perfil rítmico de producción proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos.

Recientemente se ha demostrado que para un correcto funcionamiento del sistema circadiano las conexiones recíprocas entre el NSQ y el núcleo arcuato son esenciales. El núcleo arcuato es un centro de integración metabólica esencial. Esto puede explicar que alteraciones circadianas o metabólicas crónicas en los hábitos de comida o en los turnos de trabajo puedan causar desincronización de las oscilaciones hipotalámicas y favorecer la aparición de enfermedades. El núcleo arcuato es un modulador metabólico de la actividad neuronal del NSQ.

Acciones de la melatonina

El principal mecanismo por el cual la melatonina ayuda al sueño depende de su capacidad cronobiótica sobre el NSQ. También se ha observado un efecto sobre los centros termorreguladores y cardiovasculares.

El control del ritmo circadiano es ejercido por el NSQ, que está sincronizado por la luz ambiental y sincroniza el resto del organismo mediante la síntesis rítmica de melatonina. Recíprocamente, la melatonina puede actuar sobre el NSQ favoreciendo su resincronización ante cambios ambientales. Los altos niveles de melatonina en sangre informan que es de noche a los órganos y tejidos y ayudan a organizar los ritmos homeostáticos.

La melatonina tiene la capacidad de resincronizar los ritmos circadianos y los ciclos vigilia-sueño.

La melatonina tiene efectos reguladores sobre la reproducción. Se ha demostrado que si a los animales, que tienen oscilaciones estacionales en su comportamiento reproductor, se les hace una pinealectomía dejan de tener estos cambios estacionales y pierden su sincronización con el ciclo anual. Tras la administración de melatonina exógena, se recuperan.

La melatonina también interviene en la maduración sexual de los humanos: el desarrollo puberal va ligado a un importante descenso en los niveles de melatonina plasmática. Una disfunción pineal puede adelantar la pubertad, mientras que una hiperproducción de melatonina puede retrasarla.

Otras funciones de la melatonina

Además de su función como agente cronobiótico que actúa en la regulación de la temperatura, en la regulación del desarrollo sexual y en la del ciclo reproductor, la melatonina es un protector celular, potente antioxidante, agente oncostático e inmunestimulante¹⁰⁻¹².

El principal papel de la melatonina (tanto fisiológico como en procesos patológicos) está relacionado con sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Como antioxidante actúa de manera directa, neutralizando radicales libres procedentes del oxígeno y del nitrógeno potencialmente dañinos para las células. Debido a esta propiedad antioxidante, la melatonina puede interferir en los procesos de reabsorción ósea inhibiendo la acción del osteoclasto y en los de formación de sustancias reactivas producidas por la superóxido dismutasa¹³. También actúa de forma indirecta estimulando enzimas antioxidantes e inhibiendo las prooxidantes.

Estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto un efecto oncostático en diferentes tipos de tumores, aunque los resultados son poco consistentes debido al uso de diferentes metodologías. Además, estudios experimentales han demostrado que la melatonina puede ejercer una inhibición sobre el crecimiento de algunos tumores *in vitro* y en modelos animales en los que participan los receptores MT1 y MT2. Por esta razón, la melatonina puede ser un candidato para la prevención y el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el de mama, el de próstata, el gástrico y el colorrectal. En ensayos clínicos la melatonina se ha mostrado potencialmente efectiva para el tratamiento coadyuvante del cáncer,

reforzando los efectos terapéuticos y reduciendo los efectos secundarios de la quimioterapia y la radioterapia, a la vez que ayuda a mejorar el sueño y la calidad de vida de los pacientes con cáncer¹⁴.

La melatonina también actúa como inmunestimulante, antagonizando los efectos inmunosupresores del cortisol y estimulando la actividad de los linfocitos¹⁵. Se ha descrito una síntesis activa de melatonina en los linfocitos humanos y en la regulación de la producción de interleucina 2 (sustancia proteica esencial para la acción inmunitaria).

Características farmacológicas de las melatoninas exógenas de liberación inmediata y prolongada

Farmacocinética

La melatonina tiene una cinética lineal. Su absorción es rápida y alcanza el pico de dosis en unos 40 min. La absorción se entelecece si hay comida en el estómago.

Su biodisponibilidad es baja, entre el 3 y el 33%, debido a un importante efecto de primer paso hepático.

Más del 90% de la melatonina circulante se metaboliza en el hígado. En primer lugar, es hidroxilada en la posición 6 por subunidades del citocromo P450, fundamentalmente CYP1A2. La 6-hidroximelatonina es conjugada con sulfato y, en menor medida, con ácido glucurónico. Estos conjugados son eliminados por la orina.

El metabolismo de la melatonina es rápido. Tras una administración oral de melatonina de liberación inmediata, su vida media oscila entre 45 y 65 min. Al incrementar la dosis se observa un retraso en el pico máximo y un alargamiento de la vida media. Por tanto, cuanto mayor sea la dosis de melatonina, antes se debe administrar con respecto al momento de ir a la cama, pues el pico de dosis se va a retrasar. Con las formas de liberación prolongada se observa un retraso significativo en el pico de dosis, que oscila entre los 90 y los 210 min, dependiendo del tipo de preparado. La vida media también se alarga, alcanzando las 3,5-4 h. Así pues, estas formas de liberación prolongada imitan la curva de secreción fisiológica. Circadin[®], la única melatonina de liberación prolongada aprobada por la EMA para el tratamiento del insomnio primario en pacientes mayores de 55 años, libera este neurotransmisor de forma sostenida, manteniendo niveles plasmáticos durante 8-10 h¹⁶.

En base a estas diferencias farmacocinéticas, la melatonina de liberación inmediata sería más adecuada para la inducción de sueño, mientras que la de liberación prolongada sería más eficaz para su mantenimiento.

Existe una gran variabilidad interindividual tanto en absorción como en distribución y metabolismo de esta sustancia. Se desconoce si esta variabilidad tiene trascendencia clínica.

En niños, la vida media de la melatonina y el área bajo la curva es inferior a la obtenida en adultos. No se han encontrado diferencias en los parámetros farmacocinéticos relacionados con el sexo. Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre mujeres pre y posmenopáusicas¹⁷.

La administración conjunta con cafeína aumenta la biodisponibilidad, disminuye el metabolismo y, por tanto, incrementa la vida media. Por el contrario, el consumo de tabaco disminuye la biodisponibilidad. Estos efectos parecen deberse al efecto sobre el CYP1A2 de la cafeína (inhibidor) y de hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco (inductor).

Los fármacos inhibidores del citocromo P450, como los anticonceptivos orales o la fluvoxamina, disminuyen la eliminación de melatonina e incrementan su vida media.

La melatonina cruza libremente la barrera hematoencefálica, sin necesidad de transportador.

Farmacodinamia

La melatonina ejerce su acción mediante unión a dos tipos principales de receptores MT1 y MT2¹⁸. Se ha identificado un tercer receptor (MT3) cuya función y relevancia aún no es bien conocida.

No está bien definida la función de cada uno de estos receptores. Se ha especulado que MT1 tendría más relación con el efecto hipnótico y MT2 con la regulación del ritmo circadiano, pero esta separación de funciones no es del todo clara. También se ha implicado MT2 en la modulación del dolor, dada su expresión en los núcleos reticular y ventromedial de tálamo y en la sustancia gris periacueductal ventrolateral¹⁹.

El receptor completo es un dímero. Habitualmente se forman homodímeros MT1/MT1 y MT2/MT2, pero también heterodímeros MT1/MT2, con respuestas algo diferentes a la acción de la melatonina. MT1 forma también dímeros con la proteína GPR50, la cual no se une directamente a la melatonina pero modifica la respuesta de MT1. Tanto MT1 como MT2 pueden formar heterodímeros con el receptor de serotonina 5HT2C, implicados en el control del ánimo²⁰.

Los receptores MT1 y MT2 son metabotrópicos. La unión de melatonina a estos receptores provoca, por mediación de la proteína G, una inhibición de la adenilato ciclasa y, por tanto, una disminución de la síntesis de AMP cíclico. En última instancia, regulan la expresión de genes relacionados con el mantenimiento del ritmo circadiano, como Bmal1, Clock1, mPer1, mCry1 y mCry2. De la misma manera, regula la expresión de otros genes y de micro-ARN, lo que le hace tener no solo efecto sobre la regulación del ritmo circadiano, sino que le confiere otras acciones, como antiinflamatoria, antioxidante o antitumoral²¹.

Interacciones entre la melatonina administrada de forma exógena y el sistema melatonérgico endógeno

En modelos experimentales, la exposición aguda a concentraciones altas de melatonina rápidamente promueve una desensibilización e internalización de los receptores MT1 y MT2. Esto no ocurre cuando la exposición sigue el ritmo fisiológico de secreción de melatonina²².

La administración de melatoninas de liberación inmediata reproduciría la situación de una exposición aguda de los receptores MT1 y MT2 a concentraciones elevadas de su ligando. Por tanto, cabría esperar que indujeran una pérdida de sensibilidad de los receptores y su internalización. Por

el contrario, la administración de melatonina de liberación prolongada, con una curva de niveles plasmáticos que imita a la fisiológica, no debería inducir este efecto. La desensibilización e internalización de receptores es mayor cuanto mayor es la concentración de melatonina. Por tanto, dosis más altas de melatonina pueden resultar menos eficaces que las que consiguen una concentración similar a la fisiológica en el NSQ.

Por otro lado, las diferencias farmacocinéticas también determinan la curva de niveles plasmáticos de melatonina. Tras la administración de una dosis oral de melatonina de liberación inmediata, se alcanza en pocos minutos un pico de dosis, que ejerce su efecto hipnótico. Esta melatonina es rápidamente metabolizada y su eliminación se completa en 3-4 h. De esta forma, cuando fisiológicamente correspondería tener la máxima concentración de melatonina, lo que hay es una depresión en los niveles, ya que la secreción endógena se inhibe. Las formas de liberación prolongada aportan una absorción más lenta y sostenida, con lo que el pico de dosis se retrasa y es de menor magnitud, y los niveles se mantienen durante 8-10 h, de una forma similar a la curva fisiológica de secreción de la melatonina endógena.

Melatonina en el tratamiento del insomnio

Insomnio primario

Indicaciones de la melatonina en niños y adolescentes

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente en la infancia y la adolescencia, especialmente en los adolescentes mayores. Su prevalencia cambia ligeramente de unos estudios a otros dependiendo de los criterios diagnósticos que se utilicen, pero se estima entre el 19 y el 24%, siendo algo mayor en chicas que en chicos²³.

En el tratamiento del insomnio de conciliación en niños y adolescentes, la terapia cognitivo-conductual individualizada debe ser la medida fundamental, con apoyo farmacoterápico. Cuando sea necesario recurrir a tratamiento farmacológico, el fármaco de primera elección es la melatonina²⁴. En lactantes y preescolares se recomienda una dosis entre 1 y 3 mg/noche, en niños mayores entre 2,5 y 5 mg/noche y en adolescentes entre 1 y 5 mg, con un inicio progresivo. La administración se realizará entre 30 y 60 min antes de la hora de acostarse. El tratamiento no debería superar las 4 semanas. No existen datos sobre el uso de melatonina de liberación prolongada en niños con desarrollo psicomotor normal.

Dentro del insomnio de conciliación crónico (ICC) existe un grupo de niños que muestran un retraso en el marcapasos circadiano, lo que se objetiva mediante la detección de un retraso en la secreción de melatonina ante la luz tenue (*dim light melatonin onset* [DLMO]). Dado que en niños el diagnóstico de síndrome de fase retrasada de sueño no está claramente definido y reconocido, se utiliza el término ICC con inicio de melatonina tardío²⁵. El tratamiento con melatonina exógena, tomada en tiempo y dosis adecuados, es efectivo en el tratamiento de este cuadro^{25,26}, consiguiendo un avance en el ritmo de secreción de melatonina y una regulación del ritmo vigilia-sueño²⁷. Se recomienda empezar el tratamiento siempre con dosis bajas, por ejemplo 1 mg,

dado que las dosis elevadas, al metabolizarse más lentamente, pierden eficacia y pueden inducir un incremento del tiempo de vigilia intrasueño (*wakefulness after sleep onset* [WASO])²⁶.

En adolescentes, más que un insomnio primario, lo que predomina es el síndrome de fase retrasada, cuya prevalencia es relativamente elevada (4-6%)^{28,29}.

La Guía Europea Pediátrica, publicada en 2015²⁶, ratifica que la mejor evidencia de eficacia de la melatonina existe en el ICC y en el síndrome de fase de sueño retrasada. Se debe administrar entre 3-5 h antes del DLMO fisiológico. No existe evidencia de que la melatonina de liberación lenta tenga ventajas sobre la de liberación inmediata.

Indicaciones de melatonina en adultos (mayores de 18 años)

Nos basaremos en la reciente publicación de la Guía Europea para el diagnóstico y tratamiento del insomnio, publicada el 5 de septiembre de 2017 en el *Journal of Sleep Research*, órgano de expresión de la (*European Sleep Research Society* [ESRS])³⁰, que incluye todos los datos publicados hasta junio de 2016.

La terapia cognitivo conductual (TCC) se considera el tratamiento de primera línea en el insomnio del adulto sin comorbilidad. En la fase de inicio, la combinación TCC con farmacoterapia es ligeramente superior a cada uno de estos tratamientos por separado. Sin embargo, en la fase de mantenimiento parece ser más favorable seguir con la TCC de forma aislada, sin utilizar fármacos asociados.

En cuanto al uso de melatonina para tratar el insomnio del adulto, la guía revisa los datos existentes, que fundamentalmente proceden de estudios con formas de liberación inmediata, aunque hay también algunos con formas de liberación prolongada y con el agonista melatoninérgico ramelteón. Los metaanálisis no proporcionan una visión uniforme con respecto de la eficacia de la melatonina. Buscemi et al.³¹ y Ferracioli-Oda et al.³² publicaron que la melatonina reduce la latencia de inicio de sueño. Liu y Wang³³ y Kuriyama³⁴ también encontraron efectos significativos positivos en la latencia de inicio de sueño y en la calidad del mismo. Sin embargo, en todos los casos los efectos eran pequeños desde un punto de vista clínico.

Algunos de los estudios originales también investigaron efectos adversos y concluyeron que la melatonina es un fármaco seguro.

Los resultados de los metaanálisis indican que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de melatonina para el tratamiento del insomnio del adulto (débil recomendación-evidencia de baja calidad)³⁵.

Indicaciones de melatonina en el anciano

La población anciana supondrá el mayor segmento de población dentro de 20 años. La valoración, el diagnóstico y el tratamiento del insomnio serán cruciales en ese grupo de edad, porque es en él en el que el trastorno es más frecuente, y además son pacientes especialmente vulnerables a los efectos adversos de los fármacos.

Los estudios ponen de manifiesto que la melatonina consigue acortar moderadamente la latencia de sueño, pero su capacidad para disminuir la vigilia después del inicio de sueño (WASO) es discreta.

En el insomnio de conciliación se recomienda la administración de melatonina de acción rápida³⁶. En el insomnio de mantenimiento o mixto, de conciliación y mantenimiento, así como en los casos de despertar precoz, son preferibles la melatonina de liberación prolongada o la doxepina como fármacos de primera línea³⁷. La Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y las Pautas de Actuación y Seguimiento en Insomnio (FOMC) recomiendan como primera elección Circadín para el tratamiento del insomnio en mayores de 55 años^{38,39}.

Melatonina en insomnio comórbido

Tanto la ansiedad como la depresión cursan frecuentemente con trastornos de sueño. En la primera suele haber insomnio de conciliación, mientras que en la segunda es más frecuente el de mantenimiento y el despertar precoz. Por otro lado, se ha detectado una reducción de la producción de melatonina en pacientes con depresión. Los estudios con melatonina en depresión son escasos. Un reciente metaanálisis no encuentra evidencia de mejoría en el estado de ánimo. Sin embargo, la asociación de fluoxetina con melatonina de liberación prolongada (2,5-10 mg) sí consiguió mejorar el trastorno de ánimo y el insomnio comórbido asociado, significativamente más que la combinación de fluoxetina con placebo⁴⁰. Este dato se añade a la evidencia de estudios experimentales que sugieren que la administración de melatonina podría ser beneficiosa para la mejoría del insomnio asociado a depresión y a trastorno bipolar⁴¹.

En 40 pacientes con esquizofrenia e insomnio comórbido la administración de 3 mg de melatonina de liberación inmediata consiguió reducir la latencia de sueño, disminuir el número de despertares y alargar la duración de sueño significativamente más que placebo⁴². En otro estudio, que incluyó 19 pacientes con esquizofrenia e insomnio comórbido, la administración de 2 mg de Circadín consiguió resultados similares⁴³.

Los trastornos de sueño son especialmente frecuentes en los individuos con alteración intelectual. Su tratamiento es además más complejo en estos casos, pues con frecuencia toman otras medicaciones con efectos sobre el sistema nervioso central debido a su discapacidad, con las que podrían interaccionar los fármacos hipnóticos. En varios procesos morbosos que producen alteración intelectual, como los trastornos del espectro autista o los síndromes de Rett y Angelman, se ha detectado un déficit en la producción de melatonina endógena, lo que hace pensar que la reposición de esta sustancia podría mejorar el control de sueño y la estabilidad del ritmo circadiano⁴⁴. Un metaanálisis de 9 estudios doble ciego controlados con placebo, en pacientes con insomnio asociado a alteración intelectual, que incluye un total de 183 pacientes, confirmó que la melatonina reducía la latencia de sueño, aumentaba el tiempo total de sueño y disminuía el número de despertares⁴⁵. Para los cuidadores, esto tenía repercusión en su calidad de vida, pues suponía menor esfuerzo a la hora de acostar a estos pacientes y menor necesidad de atenderlos por la noche. La dosis de melatonina difirió entre uno y otro trabajo. En cuatro se administró una dosis fija de 5 mg. En otros cuatro, una dosis variable, ajustada al peso y a la edad del paciente. En el último se comenzó con una dosis de 3 mg que se podía ir

aumentando de 3 en 3 mg hasta un máximo de 9 mg, en caso de que no hubiera mejoría. No se encontró una clara relación entre dosis y respuesta en el mantenimiento del sueño, aunque sí podría existir en su conciliación. Solo en cuatro de los estudios se especifica el tipo de melatonina empleada. Tres utilizaron melatonina de liberación inmediata y uno una mezcla de 1 mg de liberación inmediata y 4 mg de liberación prolongada. La hora de administración también fue diferente en los diversos estudios. En algunos se dio a una hora fija, y en otros, entre 20 min y 1 h antes de la hora deseada para conciliar el sueño. No se apreciaron efectos adversos significativos con el uso de melatonina. Otros metaanálisis han encontrado también que la melatonina es eficaz y segura específicamente en pacientes con trastornos del espectro autista^{46,47}. No obstante, dado que los estudios realizados incluyen escaso número de pacientes y son de baja calidad, el grado de evidencia no es alto.

En las enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer o Parkinson, el insomnio es uno más de los síntomas de disfunción cerebral secundarios a la pérdida neuronal y la desintegración de circuitos cerebrales. Existe evidencia experimental, tanto *in vitro* como en modelos animales, de una acción neuroprotectora de la melatonina, que se realiza disminuyendo el estrés oxidativo, protegiendo la integridad de las mitocondrias y atenuando los depósitos de proteínas patológicas⁴⁸. Tanto los pacientes con enfermedad de Alzheimer como los que sufren enfermedad de Parkinson presentan una reducción en los niveles de melatonina en líquido cefalorraquídeo con respecto a controles de la misma edad, que se evidencia incluso en fases presintomáticas⁴⁹.

Varios estudios doble ciego controlados con placebo, pero de pequeño tamaño muestral, sugieren un efecto positivo de la melatonina (3-5 mg de liberación inmediata o 2 mg de liberación prolongada) en la función cognitiva y los trastornos de sueño asociados a enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, no hay unanimidad, y otros estudios similares no confirman estos resultados. También se han publicado resultados favorables a la administración de melatonina de liberación inmediata, con un rango de dosis que oscila entre 3 y 24 mg, en pacientes con deterioro cognitivo leve, pero son estudios con escaso número de pacientes (n=6) o de carácter retrospectivo⁵⁰.

Hay ciertas evidencias de un efecto positivo de la melatonina sobre los trastornos de sueño asociados a enfermedad de Parkinson, mejorando parámetros actigráficos o la puntuación en la escala de Pittsburgh. Vuelve a tratarse de estudios doble ciego, controlados con placebo, pero que incluyen un escaso número de pacientes. Otro inconveniente importante es la falta de uniformidad en la dosis. Dos estudios utilizaron 3 mg, pero en un tercero el rango osciló entre 5 y 50 mg. La tolerabilidad a la melatonina fue buena y no se observaron alteraciones en la función motora⁵¹.

Los pacientes con Parkinson frecuentemente sufren un trastorno de conducta en sueño REM, que puede iniciarse incluso años antes de que se observen los síntomas motores característicos de la enfermedad. La melatonina podría tener un efecto beneficioso para tratar este trastorno, restaurando la atonía característica del sueño REM. Su perfil de toxicidad es mucho más favorable que el de clonazepam, que es el tratamiento de primera línea en estos casos⁵². Un pequeño estudio doble ciego, que incluyó 8 pacientes

varones, observó este efecto con la administración de 3 mg de melatonina⁵³. Series clínicas de pequeño tamaño muestral también han observado un efecto beneficioso de la melatonina en este trastorno^{54,55}. Una ventaja adicional es que, a diferencia de lo que ocurre con el clonazepam, la melatonina puede mejorar el trastorno de conducta en sueño REM sin empeorar un posible SAOS asociado⁵⁶.

Uno de los síntomas más limitantes en la vida diaria de los pacientes con esclerosis múltiple es la fatiga. El origen de este síntoma es multifactorial. Se ha postulado que, al menos en parte, se deba a la mala calidad de sueño que refieren la mitad de los pacientes. En un estudio caso-control, que incluyó 102 pacientes con esclerosis múltiple y 20 controles ajustados por edad y sexo, la administración de 5 mg de melatonina mejoró la calidad de sueño pero no redujo la sensación de fatiga. Por otro lado, se observó una disminución de los niveles de marcadores de inflamación⁵⁷.

El dolor crónico, especialmente el dolor neuropático, se acompaña frecuentemente de insomnio. Los estudios preclínicos sugieren que la melatonina podría tener un efecto analgésico por su acción sobre los receptores MT2⁵⁸. Por el momento, la evidencia clínica al respecto es muy escasa. En pequeños estudios aleatorizados, los pacientes que tomaron melatonina la noche previa a una cirugía tuvieron menos dolor posquirúrgico que aquellos a los que se les administró un placebo, pero en otros la respuesta no es tan clara⁵⁹⁻⁶². Tampoco hay muchos datos sobre la eficacia de la melatonina en insomnio secundario a dolor crónico. En un estudio doble ciego, que incluyó 50 pacientes con dolor oncológico e insomnio, la administración de 3 mg de melatonina de liberación inmediata mejoró significativamente la calidad de sueño con respecto a placebo²¹. También se observó un efecto positivo sobre la calidad de sueño y la intensidad del dolor con la administración de 5 mg de melatonina de liberación inmediata a 32 mujeres con dolor miofascial en la articulación temporomandibular⁶³. En un estudio doble ciego controlado con placebo, que incluyó 101 pacientes con fibromialgia, la administración de 3-5 mg de melatonina sola o combinada con 20 mg de fluoxetina mejoró la calidad de sueño y disminuyó el dolor⁶⁴.

Los pacientes con síndrome de piernas inquietas con mucha frecuencia aquejan dificultad para conciliar y mantener el sueño. El ritmo circadiano de esta enfermedad, con un pico en la intensidad de los síntomas que coincide con el máximo de liberación de melatonina endógena, hacía pensar que la administración de melatonina exógena podría acentuar la sensación desagradable que hace mover las piernas. Un pequeño estudio con 8 pacientes, a los que se les realizó un test de inmovilización sugerida en situación basal y tras la administración de melatonina, confirmó esta hipótesis⁶⁵.

Por tanto, hay datos que sugieren que la melatonina puede ser eficaz para el tratamiento del insomnio comórbido, aportando beneficios para mejorar la calidad del sueño y, de forma independiente, ventajas adicionales para el control de las enfermedades subyacentes que lo provocan.

Melatonina en enfermedades asociadas a insomnio

Como muchos otros trastornos de sueño, el insomnio supone un aumento de riesgo de sufrir hipertensión arterial^{66,67}.

Además, la fragmentación de sueño impide el descenso fisiológico de la presión arterial que ocurre durante el descanso nocturno, lo que, según algunos estudios, supone un factor de riesgo cardiovascular más importante que las cifras de presión arterial diurnas⁶⁸. Por otro lado, algunos fármacos antihipertensivos, como los betabloqueantes o los antagonistas del calcio, disminuyen la producción de melatonina endógena.

En un metaanálisis de 7 estudios aleatorizados, que incluyeron un total de 344 pacientes, se determinó que la administración de 2-3 mg de melatonina de liberación prolongada a pacientes con insomnio consigue una reducción significativa en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica nocturnas. Este efecto no se observó con las melatoninas de liberación inmediata. En ningún caso la melatonina modificó las cifras de presión arterial diurnas⁶⁹.

También se ha sugerido una relación entre trastornos de sueño, entre ellos el insomnio, y riesgo de diabetes y síndrome metabólico. Por un lado, los pacientes con diabetes mellitus, especialmente los que presentan polineuropatía, muestran una reducción en la síntesis de melatonina endógena que les hace susceptibles de sufrir insomnio. Por otro, polimorfismos en el receptor de la melatonina o disminución de los niveles de melatonina aumentan el riesgo de padecer diabetes. La melatonina tiene un efecto directo sobre las células beta pancreáticas y modifica la sensibilidad a la insulina de las células hepáticas⁷⁰.

En un estudio abierto, la administración de melatonina de liberación prolongada (Circadin, 2 mg) mejoró el insomnio en pacientes con diabetes tipo 2 y, a la larga, tuvo un efecto beneficioso sobre los niveles de hemoglobina glucosilada HBA1c⁷¹.

Otros estudios han mostrado una disminución de los marcadores inflamatorios asociados al síndrome metabólico con la administración de melatonina⁷².

En definitiva, aunque los estudios realizados hasta ahora son de pequeño tamaño y no completamente concluyentes, hay datos que sugieren que la melatonina puede ser una ayuda para mejorar comorbilidades asociadas al insomnio crónico, como la hipertensión arterial nocturna, la diabetes o el síndrome metabólico. En este sentido, supondría una ventaja adicional a la mejora en la calidad del sueño.

Melatonina en el tratamiento de las alteraciones del ritmo circadiano

Desde que en 2015 la Academia Americana de Sueño (AAS) presentara su guía para el tratamiento de las alteraciones del ritmo circadiano de sueño⁷⁴, no se han publicado otros estudios que supongan un cambio significativo en el tratamiento de estos trastornos.

A continuación se resumen las recomendaciones de la AAS para el uso de melatonina en los trastornos del ritmo circadiano.

Síndrome de la fase avanzada de sueño. Se caracteriza porque el inicio habitual de sueño y el despertar ocurren varias horas antes del tiempo deseado o requerido. Los pacientes se quejan de somnolencia a últimas horas de la tarde o al inicio de la noche y de despertar espontáneo de madrugada. No hay estudios sistemáticos, por tanto no se

recomienda el uso de la melatonina, ni el de sus agonistas, en el síndrome de la fase avanzada de sueño. En niños y adolescentes con fase avanzada de sueño los expertos manifiestan que el balance entre el riesgo y el beneficio en el uso de la melatonina es incierto.

Síndrome de retraso de fase de sueño. Los trastornos por retraso de fase se caracterizan porque el periodo de sueño se retrasa dos o más horas en relación con el horario social o convencional aceptado. Los pacientes se quejan de dificultad para quedarse dormidos cuando quieren y de dificultad para levantarse.

2.1. Retraso de fase de sueño en adultos: se evaluaron 3 estudios: dos abiertos y uno a doble ciego. Los tres incluían un pequeño número de pacientes (máximo 20) y utilizaban dosis de melatonina entre 0,3 y 5 mg, administradas a diferentes horas de la tarde-noche, durante un corto periodo de tiempo (máximo 29 días). De los resultados se desprende una mejoría en la latencia de sueño, pero no aumentó el tiempo total de sueño ni mejoró la sensación de alerta. Por tanto, la recomendación para el uso de melatonina en adultos con síndrome de retraso de fase es baja, dada la escasa evidencia para su uso.

2.2. Retraso de fase en niños y adolescentes sin otras comorbilidades. Se incluyó un solo estudio, de Van Geijls-wijk et al., que administraron melatonina a un grupo de 64 participantes, de entre 6 y 12 años, a dosis de entre 0,05 y 0,15 mg/kg, 1,5-2 h antes del tiempo habitual de ir a la cama, durante 6 noches consecutivas. Los mejores resultados se obtuvieron con la dosis de 0,15 mg/kg, con una mejoría en la latencia de sueño de -43 min (IC: -24,06 a -63,54).

2.3. Retraso de fase en niños y adolescentes con patología psiquiátrica: se analizaron dos estudios en los que se utilizaron entre 3 y 5 mg de melatonina de liberación rápida, a las 18-19 h, durante 4 semanas. Los resultados demuestran un avance en el inicio de sueño.

En cualquier caso, el grado de recomendación que se hace para el uso de melatonina en adultos, niños y adolescentes con retraso de fase es bajo, puesto que el nivel de evidencia de que se dispone hasta la fecha es moderado-bajo.

Ritmo de sueño libre. Es un patrón de sueño-vigilia diferente al de 24 horas, habitualmente de mayor duración. Se debe a la falta de sincronización del NSQ con los periodos de luz-oscuridad, de manera que sigue el ritmo circadiano intrínseco, de unas 25 h de duración. La mayoría de las personas que lo sufren son totalmente ciegas. Su ritmo circadiano se va retrasando día a día, separándose de la oscilación del día y la noche. Se valoraron 3 estudios observacionales, realizados con pocos pacientes (24 en total), que utilizaron dosis de melatonina de entre 0,5 y 10 mg, administradas 1 h antes de la hora de ir a la cama o a una hora fija (21 h), durante 26-81 días. Los resultados obtenidos, son la mejor evidencia de que la melatonina es efectiva para el tratamiento de las alteraciones de ritmo de sueño libre en ciegos. Dado que el nivel de evidencia fue bajo, la recomendación que hacen para el uso de melatonina es débil.

Ritmos de sueño irregulares. El ritmo de sueño es caótico. Los periodos de sueño vigilia son variables e irregulares a lo largo de las 24 h. Los pacientes pueden presentar síntomas de insomnio y de somnolencia, dependiendo del momento del día. Son frecuentes las siestas.

Ritmos de sueño irregulares en ancianos con demencia: la AAS no recomienda el uso de melatonina en ancianos con demencia y ritmo de sueño irregular, en base a un solo estudio que incluyó 25 pacientes, a los que se administraron 6 mg de melatonina de liberación prolongada a la hora de acostarse, sin conseguir aumentar el tiempo total de sueño. Los expertos sugirieron además que la melatonina puede tener más riesgos que beneficios en este grupo de pacientes, dado que puede tener efectos negativos sobre el estado de ánimo y la actividad durante el día.

Ritmos de sueño irregulares en niños y adolescentes con alteraciones neurológicas. Analizan un solo estudio, en el que se administró melatonina a dosis de 2-10 mg, una hora antes de ir a la cama. La recomendación que hacen para el uso de melatonina es baja y el nivel de evidencia es moderado.

En conclusión, en los trastornos de retraso de fase, los ritmos irregulares de sueño-vigilia en niños y adolescentes con comorbilidad neurológica y en ciegos adultos con ritmo de vigilia y sueño diferente al de 24 h, la melatonina puede ser una ayuda eficaz.

Conclusiones

Como principal reguladora del ritmo de vigilia y sueño, la melatonina es una sustancia de gran interés para abordar los problemas de insomnio y trastornos de fase de sueño. Acentuar la señal fisiológica que nos hace dormir parece ser la aproximación más natural para afrontar estas alteraciones, máxime cuando se producen en edades en las que la síntesis de melatonina está disminuida. Los datos de que disponemos, fundamentalmente con melatonina de liberación prolongada, indican que es eficaz, tanto en insomnio primario como en el asociado a otras enfermedades neurológicas, sobre todo en individuos mayores de 55 años. Sería además una sustancia especialmente efectiva, dado su excelente perfil de tolerabilidad. Las formas de liberación prolongada parecen reproducir mejor la curva de secreción fisiológica, por lo que podrían resultar más adecuadas, máxime si tenemos en cuenta que hablamos de una sustancia cuya acción depende fundamentalmente de su ritmo de secreción y que puede diferir dependiendo de que su pico de dosis coincida con una u otra fase del ritmo circadiano interno del individuo que la recibe. Lo que resulta innegable es que se trata de un fármaco, no un complemento nutricional, y como tal debe manejarse, con los controles de calidad exigibles a todos los medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, et al. Extrapineal melatonin: Sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:2997–3025.
2. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res*. 2017;39:559–65.
3. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res*. 2001;916:172–91.
4. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418:935–41.
5. Hannibal J, Ding JM, Chen D, Fahrenkrug J, Larsen PJ, Gillette MU, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) in the retinohypothalamic tract: A potential daytime regulator of the biological clock. *J Neurosci*. 1997;17:2637–44.
6. Harrington ME. The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: Interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 1997;21:705–27.
7. Morin LP. Serotonin and the regulation of mammalian circadian rhythmicity. *Ann Med*. 1999;31:12–33.
8. Kalsbeek A, Buijs RM. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: Coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res*. 2002;309:109–18.
9. Benarroch EE. Suprachiasmatic nucleus and melatonin: Reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*. 2008;71:594–8.
10. Luchetti F, Canonico B, Betti M, Arcangeletti M, Pilolli F, Piroddi M, et al. Melatonin signaling and cell protection function. *Faseb J*. 2010;24:3603–24.
11. Vijayalaxmi, Thomas CR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol*. 2002;20:2575–601.
12. Cutando A, Lopez-Valverde A, Arias-Santiago S, de Vicente J, de Diego RG. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res*. 2012;32:2747–53.
13. Suzuki N, Somei M, Seki A, Reiter RJ, Hattori A. Novel bromomelatonin derivatives as potentially effective drugs to treat bone diseases. *J Pineal Res*. 2008;45:229–34.
14. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang JJ, Xu DP, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8:39896–921.
15. Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin — a review. *Toxicol Pathol*. 2003;31:589–603.
16. Andersen LP, Werner MU, Rosenkilde MM, Harpsøe NG, Fuglsang H, Rosenberg J, et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous melatonin in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016;17:8.
17. Harpsøe NG, Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:901–9.
18. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: Molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13950> [Epub ahead of print].
19. Dubocovich ML. Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007;8(Suppl 3):34–42.
20. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 melatonin receptors: A therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361–83.
21. Kurdi MS, Muthukalai SP. The efficacy of oral melatonin in improving sleep in cancer patients with insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Indian J Palliat Care*. 2016;22:295–300.
22. Gerdin MJ, Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin-mediated regulation of human MT(1) melatonin receptors expressed in mammalian cells. *Biochem Pharmacol*. 2004;67:2023–30.
23. De Zambotti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;39:12–24.

24. Pin Arboledas G, Soto Insuga V, Jurado Luque MJ, Fernandez Gomariz C, Hidalgo Vicario I, Lluch Rosello A, et al. Insomnio en niños y adolescentes. Documento de consenso. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:165.e1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.005>.
25. Van Maanen A, Meijer AM, Smits MG, van der Heijden KB, Oort FJ. Effects of melatonin and bright light treatment in childhood chronic sleep onset insomnia with late melatonin onset: A randomized controlled study. *Sleep*. 2017;40:1–11.
26. Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19:122–33.
27. Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: A meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1605–14.
28. Lovato N, Gradisar M, Short M, Dohnt H, Micic G. Delayed sleep phase disorder in an Australian school-based sample of adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:939–44.
29. Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmsen-Langeland A, Molde H, Bjorvatn B. Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med*. 2012;13:193–9.
30. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12594>.
31. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A metaanalysis. *J Gen. Intern Med*. 2005;20:1151–8.
32. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS ONE*. 2013;8:e63773.
33. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: Systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2012;66:867–73.
34. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: A systematic review and metaanalysis. *Sleep Med*. 2014;15:385–92.
35. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev*. 2017;34:10–22.
36. Schroeck JL, Erin FJ, Conway L, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther*. 2016;38:2340–72.
37. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic therapy. *Am Fam Physician*. 2017;96:29–35.
38. López Trigo JA, González P, Merino M, García P. Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátria: Insomnio. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología (SEGG); 2015.
39. Romero Santo-Tomas O, Martínez Hernandez J, Lozano Olivares J. Guía, Pautas de Actuación y Seguimiento en Insomnio. Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
40. De Crescenzo F, Lennox A, Gibson JC, Cordey JH, Stockton S, Cowen PJ, et al. Melatonin as a treatment for mood disorders: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12755> [Epub ahead of print].
41. Geoffroy PA, Etain B, Franchi JA, Bellivier F, Ritter P. Melatonin and melatonin agonists as adjunctive treatments in bipolar disorders. *Curr Pharm Des*. 2015;21:3352–8.
42. Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:237–41.
43. Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, van Geijlswijk IM, Curfs LM. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: A meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:340–9.
44. Blackmer AB, Feinstein JA. Management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: A review. *Pharmacotherapy*. 2016;36:84–98.
45. Guérolé F, Godbout R, Nicolas A, Franco P, Claustrat B, Baleyte JM. Melatonin for disordered sleep in individuals with autism spectrum disorders: Systematic review and discussion. *Sleep Med Rev*. 2011;15:379–87.
46. Damiani JM, Sweet BV, Sohoni P. Melatonin: An option for managing sleep disorders in children with autism spectrum disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71:95–101.
47. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9:326–34.
48. Alghamdi BS. The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2018;96:1136–49.
49. Sanchez-Barcelo EJ, Rueda N, Mediavilla MD, Martinez-Cue C, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in neurological diseases and mental and behavioural disorders. *Curr Med Chem*. 2017;24:3851–78.
50. Milán-Tomás A, Shapiro CM. Circadian rhythms disturbances in Alzheimer disease: Current concepts, diagnosis, and management. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32:162–71.
51. Dowling GA, Mastick J, Colling E, Carter JH, Singer CM, Aminoff MJ. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2005;6:459–66.
52. McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, Boeve BF. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: A critical review of evidence. *Sleep Med*. 2015;16:19–26.
53. Kunz D, Mahlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2010;19:591–6.
54. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: Results in 14 patients. *Sleep Med*. 2003;4:281–4.
55. Kunz D, Bes F. Twenty years after: Another case report of melatonin effects on REM sleep behavior disorder, using serial dopamine transporter imaging. *Neuropsychobiology*. 2017;76:100–4.
56. Schaefer C, Kunz D, Bes F. Melatonin effects in REM sleep behavior disorder associated with obstructive sleep apnea syndrome: A case series. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14:1084–9.
57. Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Adamczyk J, Niedziela N, Misiolek H, Owczarek M, et al. Effect of melatonin supplementation on plasma lipid hydroperoxides, homocysteine concentration and chronic fatigue syndrome in multiple sclerosis patients treated with interferons-beta and mitoxantrone. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67:235–42.
58. Posa L, de Gregorio D, Gobbi G, Comai S. Targeting melatonin MT2 receptors: A novel pharmacological avenue for inflammatory and neuropathic pain. *Curr Med Chem*. 2017, <http://dx.doi.org/10.2174/0929867324666170209104926> [Epub ahead of print].
59. Beigom Khezri M, Delkshosh Reihany M, Oveysi S, Mohammadi N. Evaluation of the analgesic efficacy of melatonin in patients undergoing Cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study. *Iran J Pharm Res*. 2016;15:963–71.
60. Ivry M, Goitein D, Welly W, Berkenstadt H. Melatonin premedication improves quality of recovery following bariatric surgery — a double blind placebo controlled prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:502–6.
61. Seet E, Liaw CM, Tay S, Su C. Melatonin premedication versus placebo in wisdom teeth extraction: A randomised controlled trial. *Singapore Med J*. 2015;56:666–71.
62. Andersen LP. The analgesic effects of exogenous melatonin in humans. *Dan Med J*. 2016;63, pii: B5289.
63. Vidor LP, Torres IL, Custódio de Souza IC, Fregni F, Caumo W. Analgesic and sedative effects of melatonin in temporomandibular disorders: A double-blind, randomized,

- parallel-group, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:422–32.
64. Hussain SA, al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res.* 2011;50:267–71.
 65. Whitton S, Dumont M, Petit D, Desautels A, Adam B, Lavigne G, et al. Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS. *Sleep Med.* 2010;11:351–5.
 66. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertens Res.* 2013;36:985–95.
 67. Bathgate CJ, Fernandez-Mendoza J. Insomnia, short sleep duration, and high blood pressure: Recent evidence and future directions for the prevention and management of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:52.
 68. Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: The basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:904–22.
 69. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15:15924–50.
 70. Forrester AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: Shining some light on melatonin. *Diabetologia.* 2017;60:808–22.
 71. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: A randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:307–13.
 72. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Lankarani KB, Heydari ST, Amirani E, et al. The effects of melatonin supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome or related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2018;26:899–907.
 73. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:1199–236.